





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

سنتر و ارزیابی مشتقات کرومنو [4,3-b] پیرازولو [4,3-e] پیریدین به عنوان مهار

کننده احتمالی استیل کولین استراز

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر سید اسمعیل سادات ابراهیمی

جناب آقای دکتر علیرضا فرومدی

نگارش

شیرین کاتبی

ماه/سال

اسفند ۹۴

چکیده

بیماری آلزایمر اختلال پیش رونده و فرساینده مغز است عوامل گوناگونی به بیماری آلزایمر نسبت می‌دهند که مهم‌ترین آن کاهش فعالیت کولینرژیک در نقاط خاصی از مغز است. در بیماری آلزایمر بخش‌هایی از مغز که مربوط به حافظه و یادگیری و پاسخ‌های حرکتی هستند، درگیر می‌شوند.

از دست دادن سلول‌های کولینرژیک پیش مغزی و کاهش دسترسی‌پذیری سیناپسی استیل کولین منجر به اختلالات شناختی در بیمار می‌شوند بنابراین منطقی‌ترین راه برای درمان بیماری افزایش سیناپسی سطح استیل کولین در مغز با مهارکنندگی آنزیم استیل کولین استراز که مسئول هیدرولیز استیل کولین است – می‌باشد.

در طراحی مشتقات سنتز شده از حلقه کومارین به عنوان اسکلت استفاده شد و از مهم‌ترین خصوصیات مشتقات کومارین اثر مهارکنندگی آنزیم استیل کولین استراز است در این پژوهش مشتقاتی با نام کرومنو [4, 3-b] پیرازلو [4, 3-e] پیریدین با اثر مهارکنندگی استیل کولین استراز سنتز شده .

Abstract:

Pyrazoles and fused pyrazoles are well-recognized as a central unit in medicine and therapeutics.¹ Among differently connected heterocyclic cores to pyrazoles, pyrazolo pyridines are subjected to intense research due to their promising biological activities such as anti-bacterial,² antitumor,³ antiviral,⁴ corticotropin-releasing factor 1 (CRF₁) antagonist,⁵ psychotropic,⁶ antichagasic,⁷ anti-inflammatory.⁸ They are also known to be cholesterol formation,⁹ Acetyl-CoA carboxylase (ACC),¹⁰ HIV reverse transcriptase,¹¹ phosphodiesterase 3/4 (PDE3/4) cyclin dependent kinase 1 (CDK1),¹² and B-Raf kinase inhibitors.¹³ Several methods have been devised for the synthesis of substituted pyrazolopyrimidines,¹⁴ among them multi-component reactions¹⁵ are of increasing importance because of their convergent, atom economical and productive nature. Multi-component reactions (MCRs)¹⁶ constitute an important pathway for one-pot construction of polycyclic compounds. This valuable feature have made the MCR chemistry a powerful procedure, underwent various modifications to increase the synthetic efficiency of this reaction. The changes should be shifted toward using reduced amounts of toxic reagents and solvents which aiming to resolve growing concerns about environmental issues. This is an important point in the production of new drug molecules considering economic and industrial aspects.¹⁷ Considering our interests toward developing new and environmentally benign pathways for the synthesis of novel heterocycles,¹⁸⁻²² herein we report the synthesis of dihydrochromeno[4,3-*b*]pyrazolo incorporated coumarine and pyrazolopyridine moieties.



Tehran University of Medical Sciences
International Campus-School of Pharmacy

A thesis submitted to the Graduate studies office in partial fulfillment of the
requirement for

The degree of pharmacy

Title of the thesis

**Synthesis of novel tetrahydrochromeno[4,3-*b*]
pyrazolo[4,3-*e*]pyridine derivatives**

Thesis Supervisor

Dr. Morteza pir ali
Dr. Alireza Fuoromadi

By

Shirin Katebi

March.2016